

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

**Эффективность применения препарата «Кортексин»
в терапии перинатальных поражений головного мозга новорожденных
с экстремально низкой массой тела при рождении**

В.Е. Потапова

УО «Витебский Государственный ордена Дружбы Народов Медицинский Университет»

Реферат

Целью нашего исследования явилось изучение заболеваемости недоношенных детей с экстремально низкой массой тела при рождении и разработка оптимальных схем терапии этих пациентов с применением препарата «Кортексин» под контролем нейросонографии с доплерометрией мозгового кровотока. Для достижения поставленной цели нами было обследовано и пролечено 38 недоношенных детей. Изучены риски перинатального поражения головного мозга у этих пациентов. Установлено, что 100 % новорожденных с весом при рождении менее 1000 грамм имеют повреждения мозга, из них у 46 % возможен неблагоприятный неврологический исход. В лечении обследованных детей применяли препарат «Кортексин». Оценку эффективности проводили по динамике неврологического статуса и изменению нейросонографических и доплерометрических данных. В результате исследования можно сделать вывод, что «Кортексин» является эффективным и безопасным препаратом для лечения перинатального поражения головного мозга у недоношенных новорожденных с экстремально низкой массой тела при рождении.

Ключевые слова: недоношенный ребенок, нейросонография, неврологический статус, доплерометрия мозгового кровотока.

Введение

В Республике Беларусь в настоящее время сложилась ситуация, характерная для всех развитых стран мира – в структуре младенческой смертности стала преобладать неонатальная. На фоне возникших социально-экономических проблем и снижения рождаемости, старения населения и преобладания смертности над рождаемостью возникла проблема воспроизводства здорового населения. Одной из основных задач, решаемых при этом, является не только снижение неонатальной смертности, но и снижение инвалидизации детей. По данным литературы, в структуре детской инвалидности поражения центральной нервной системы составляют около 50 %, при этом в 70–80 % случаев они обусловлены перинатальными факторами [1, 3].

В соответствии с рекомендациями ВОЗ, термин «экстремально низкая масса тела при рождении» (ЭНМТ) предполагает массу тела менее 1000 грамм. Согласно международной статистике, преждевременные роды в развитых странах составляют 5–12 % от общего числа родов. При этом 80 % из них составляют роды в гестационном сроке от 32 до 37 недель, 11 % – от 29 до 31 недель, 9 % – от 28 недель и менее. Отмечается четкая тенденция снижения частоты случаев преждевременных родов [2, 5, 7].

Достижения неонатальной медицины, стремительно развивающейся в последние десятилетия в нашей стра-

не и за рубежом, привели к значительному повышению выживаемости недоношенных детей с экстремально низкой массой тела при рождении. Однако, статистика свидетельствует о высокой вероятности развития неврологических нарушений и хронических заболеваний в отдаленных периодах. Наблюдение за детьми, рожденными с экстремально низкой массой, показало высокую распространенность инвалидности среди этой группы детей, основными причинами которой становятся церебральный паралич, слепота, глухота и когнитивные нарушения [3, 4, 6].

Дети с экстремально низкой массой имеют анатомо-физиологические особенности, объясняющие возникновение у них поражения нервной системы. Перинатальные повреждающие факторы и срыв адаптации новорожденного к внеутробной жизни могут нарушить даже генетически детерминированное нормальное развитие и дифференцировку нейронов. Головной мозг новорожденных принципиально отличается от мозга взрослых, как по активности реакций на гипоксию, так и по потенциалу компенсаторных возможностей. Это связывают с незрелостью его структур и меньшей зависимостью от потребляющего энергию ионного насоса. Согласно экспериментальным исследованиям, мозг в ответ на повреждение способен образовывать новые нейроны и осуществлять трансплантацию незрелых нейронов. Более того, денервированные нейроны способны к реинервации структуры мозга. Причем, чем раньше начи-

нается процесс реинервации, тем больше шансов для сохранения дендритного дерева, повышения его метаболической активности и синтеза белка, т.е. тех основных факторов, которые определяют сам процесс репарации нервной ткани [2, 7, 10].

В настоящее время генеральной стратегией улучшения качества медицинской помощи населению является разработка стандартов диагностики, профилактики и лечения заболеваний. Расширение спектра зарегистрированных и разрешенных к применению в Республике Беларусь препаратов для лечения острых и хронических заболеваний головного мозга, влияющих на репаративные процессы, открывает новые, перспективные возможности для реабилитации больных детей с церебральным дефицитом. Назначая новорожденному лекарственное средство, врач должен учитывать его возможные ближайшие и отдаленные последствия, владеть оптимальными схемами лечения с позиций доказательной медицины. К числу таких препаратов относится «Кортексин» [8, 9].

«Кортексин» – это препарат, представляющий собой комплекс полипептидов, состоящих из L-аминокислот с молекулярной массой от 1 до 10 кДа, выделенных из коры головного мозга телят или поросят. Стабилизатором препарата выбран глицин (стандартный флакон содержит 10 мг кортексина и 12 мг глицина). Препарат обладает тканеспецифическим действием на кору головного мозга, оказывает церебропротекторное, ноотропное и противосудорожное действие, снижает токсические эффекты нейротропных веществ, улучшает процессы обучения и памяти, стимулирует репаративные процессы в головном мозге, ускоряет восстановление функций головного мозга после стрессовых воздействий, обладает высокой биодоступностью, что выгодно отличает данный препарат от аналогов.

Механизм действия препарата связан с его метаболической активностью: регулирует соотношение тормозных и возбуждающих аминокислот, уровень серотонина и дофамина, оказывает ГАМК-эргическое влияние, обладает антиоксидантной активностью и способностью восстанавливать биоэлектрическую активность головного мозга.

Целью нашего исследования явилось изучение состояния здоровья недоношенных детей с ЭНМТ при рождении и оптимизация схем терапии этих пациентов.

Материалы и методы

Для достижения поставленной цели в исследование было включено 38 недоношенных детей с массой тела при рождении менее 1000 г и в сроке гестации до 31 недели, находившихся на лечении в отделении для недоношенных детей УЗ ВДОКБ в 2012–2015 гг. Для всех детей было проведено полное клиническое, лабораторное и инструментальное обследование, пациенты исследуемой группы были осмотрены узкими специалистами (окулист, ЛОР, ортопед, кардиолог, невролог, генетик). Все исследования детям проводились по показаниям и согласно клиническим протоколам МЗ РБ.

Клинико-анамнестическое обследование проводили

по общепринятым правилам. Особое внимание уделяли анализу состояния здоровья матери до и во время беременности. Анализ развития новорожденного включал определение антропометрических показателей при рождении, оценку по шкале Апгар на первой и пятой минутах жизни новорожденного, оценку состояния недоношенных по шкале Сильвермана, проводимую кислородотерапию (вспомогательная вентиляция легких, сроки интубации трахеи и искусственной вентиляции легких, длительность ИВЛ, введение препаратов сурфактанта), определение КОС, состояние ребенка при рождении, течение периода адаптации новорожденного. Клиническое наблюдение за новорожденным включало оценку неврологического и соматического статусов.

Все дети осматривались окулистом с целью исследования состояния глазного дна при поступлении в стационар. Дети с ангиоспазмом, застойными явлениями на глазном дне и атрофией дисков зрительных нервов осматривались окулистом в динамике не реже одного раза в 7 дней.

Эхографическое обследование новорожденным проводилось с помощью ультразвукового прибора Sonoline Versa Plus фирмы "Siemens". Для нейросонографии использовали конвексный датчик 5 МГц. Сканирование осуществляли в стандартных плоскостях: коронарной, сагитальной, парасагитальной и аксиальной. Анализ эхограмм включал в себя оценку состояния паренхимы головного мозга, желудочковой системы, цистерн и субарахноидального пространства, рисунка извилин и борозд, пульсации мозговых сосудов и наличие очаговых патологических образований. Всем пациентам осуществлена цветная доплерография сосудов бассейна внутренней сонной артерии (передней и средней мозговых артерий), а также вены Галена. Для артериальных сосудов учитывали индекс резистентности. Для венозных сосудов диагностически значимой считалась скорость кровотока в исследуемом сосуде. Все ультразвуковые обследования проводили в одно и то же время – через 1 час после кормления детей в состоянии покоя. Исследование проводилось до назначения специфической терапии и после курса лечения.

Результаты и обсуждения

Исследование показало, что 28 матерей (90,3 % случаев) имели соматические заболевания (анемия, гипертоническая болезнь, атеросклероз сосудов и перенесенный кардит, хронический активный гепатит, эндемический зоб, вегетососудистая дистония, хронический гастрит), наличие урогенитальных инфекций отмечено в 27,1 % случаев, и перенесенные во время беременности ОРВИ, отягощенный акушерский анамнез выявлен у всех женщин. Течение беременности, создающее риск гипоксии плода, установлено в 75,7 % случаев. Такая частота патологии беременности, по-видимому, обусловила наступление преждевременных родов в связи с расстройствами иммунно-эндокринного статуса и нарушений иммунно-биологических отношений матери и плода в условиях хронической гипоксии. Эти данные согласуются с ми-

ровой литературой, в которой большое значение в возникновении повреждений перивентрикулярного белого вещества отводится системной воспалительной реакции, формирующейся в ответ на внутриутробно активированный синтез цитокинов у матерей с инфекционными осложнениями течения беременности. Интранатальный период в 88,6 % случаев протекал с осложнениями, создающими риск гипоксии плода (частичная отслойка плаценты, многоплодные роды, стремительные роды, длительный безводный период) [2, 7].

Все дети родились в состоянии асфиксии средней степени тяжести или тяжелой с оценкой по шкале Апгар 1–4 балла на первой минуте жизни. 73,68 % детей исследуемой группы в течение первых пяти минут жизни были переведены на ИВЛ.

Анализируя структуру заболеваемости наблюдаемых новорожденных, выявлено, что отмечены гематологические нарушения в виде анемии недоношенных средней и тяжелой степени у 51,4 % новорожденных, замедление роста и развития - у 29,4 %, респираторные нарушения у 47 % пациентов.

Более половины детей получали кислород в высоких концентрациях на этапе родильного дома (FiO_2 50 % и более), 85 % пациентов находились на ИВЛ, длительность которой составляла $14 \pm 2,1$ дней.

При анализе поражения головного мозга выявлено, что перинатальное поражение ЦНС было у всех новорожденных (100 %). Из них, поражение головного мозга, связанное с ВЖК II и более степеней выявлены у 26 % пациентов, кистозная форма ПВЛ II и более степени диагностирована у 20 %.

Таким образом, 45,7 % недоношенных имеют риск по неблагоприятному неврологическому исходу в будущем. Данные согласуются с литературой, в которой описываемая частота неблагоприятного неврологического исхода при тяжелых геморрагиях и ПВЛ у выживших детей составляет от 38 % до 74 % [1, 5, 8].

Ретинопатия недоношенных диагностирована у 33 детей, что составило 86,84 %. Значимой для прогноза является ретинопатия недоношенных 3, 4 и 5 степеней. Диагностировано 8 случаев ретинопатии 3–5 степени – 21,05 % среди всех больных.

При прогнозировании структуры инвалидности на 1-м году жизни ведущими патологическими состояниями явились поражения нервной системы и органа зрения и дыхательной системы в 63 % случаях, как их сочетания, так и изолированное поражение.

Таблица 1. Динамика показателей неврологического статуса на фоне применения препарата «Кортексин»

	Всего (n=38)	Срок гестации 29 – 31 неделя (n=28)
Мышечный тонус:		
Повышение	38	28
Снижение	0	0
Двигательная активность	38	28
Физиологические рефлексы:		
сегментарные	34	28
Позотонические	26	23
Неонатальные судороги:		
Готовность	13	10
Тонические	2	0
Клонические	1	1
тонико-клонические	4	4
эквиваленты	4	3

Заключительным этапом нашего исследования стала разработка программы реабилитации новорожденных с перинатальным поражением нервной системы. Для достижения поставленной задачи нами был выбран препарат «Кортексин». Реабилитация происходила под контролем нейросонографии и доплерометрии мозгового кровотока. При применении этого препарата клинически наблюдалась положительная динамика в неврологическом статусе пациентов, проявляющаяся нормализацией двигательной активности и мышечного тонуса, появлением у пациентов физиологических рефлексов новорожденных (табл. 1, 2).

Необходимо отметить, что на фоне применения препарата не происходило усугубления неонатальных судорог, не было необходимости в усилении противосудорожной терапии.

Полученные клинические данные подтверждались ультразвуковым исследованием головного мозга. Исходом ПИВК I и II степеней у детей исследуемой группы стали сформировавшиеся псевдокисты в 60 % случаев, в 40 % - кровоизлияния разрешились без остаточных явлений. У детей с ПИВК III и IV степеней преобразование кровоизлияний происходило в несколько этапов: формирование компенсированных форм гидроцефального синдрома с последующим его купированием и формированием псевдокист и перивентрикулярной лейкомаляции – 36 % пациентов, у оставшихся 62 % - выставлялся диагноз гипертензионно-гидроцефальный синдром с последующей его коррекцией хирургическими методами.

При контрольной доплерометрии мозгового кровотока нормализация показателей выявлялась у 95 %

Таблица 2. Сроки изменения показателей неврологического статуса на фоне применения препарата «Кортексин»

	1-3 день		4-6 день		7-10 день	
	Срок гестации 26 – 28 недель (n=10)	Срок гестации 29 – 31 неделя (n=28)	Срок гестации 26 – 28 недель (n=10)	Срок гестации 29 – 31 неделя (n=28)	Срок гестации 26 – 28 недель (n=10)	Срок гестации 29 – 31 неделя (n=28)
Повышение мышечного тонуса	-	-	-	7	10	21
Двигательная активность	-	8	2	12	8	8
Физиологические рефлексы:						
сегментарные	1	4	3	14	2	10
позотонические	-	-	-	11	3	12

Таблица 3. Сроки нормализации показателей цветной доплерометрии на фоне применения препарата «Кортексин»

	1-3 день		4-6 день		7-10 день		Норма
	Срок гестации 26 – 28 недель (n=10)	Срок гестации 29 – 31 неделя (n=28)	Срок гестации 26 – 28 недель (n=10)	Срок гестации 29 – 31 неделя (n=28)	Срок гестации 26 – 28 недель (n=10)	Срок гестации 29 – 31 неделя (n=28)	
ИР ПМА	0,89± 0,11	0,92± 0,14	0,81± 0,08	0,79± 0,12	0,74± 0,06	0,72± 0,05	0,73± 0,08
ИР СМА	0,88± 0,1	0,87± 0,09	0,79± 0,11	0,76± 0,08	0,73± 0,07	0,72± 0,04	0,73± 0,08
Вена Галена (скорость кровотока)	25,6± 4,1	23,3± 3,5	18,3± 3,1	17,4± 2,9	11,6± 2,8	13,1± 2,9	7,6± 1,7

пациентов исследуемой группы, при этом при исходном высоком уровне индексов резистентности передней и средней мозговых артерий (чаще всего при наличии перивентрикулярной лейкомаляции) происходило их снижение до нормативных показателей в пределах $0,73 \pm 0,08$, а при исходном низком уровне (чаще при наличии перинатальных кровоизлияний) – их повышение до тех же нормативов (табл. 3).

При применении препарата «Кортексин» длительность лечения острого периода энцефалопатии новорожденного составляла $26 \pm 2,8$ дней. Дальнейшее пребывание пациентов в стационаре было обусловлено сопутствующей патологией. Побочных эффектов при применении препарата «Кортексин» не выявлено.

Таким образом, приведенные выше данные доказывают возможность применения препарата «Кортексин» в лечении недоношенных новорожденных с экстремально низкой массой тела при рождении и низким гестационным сроком. Следствием использования этого лекарственного средства в схеме терапии перинатального поражения ЦНС является улучшение состояния здоровья детей, рожденных на ранних сроках беременности, а также снижение риска выхода их на инвалидность.

Выводы

1. Причиной перинатального поражения головного мозга у детей с ЭНМТ при рождении является высокий риск гипоксии плода во время беременности (до 75,7%), а также интранатальные осложнения (до 88,6%). При этом выживаемость новорожденных в большей степени зависит от гестационного срока, чем от других факторов, в том числе массы тела при рождении.

2. Наиболее частыми состояниями, определяющими длительность лечения пациентов, явились ранняя анемия недоношенных различных степеней (51,4%), респираторные нарушения (47%), замедление роста и развития (до 30%). При этом на выздоровление и отдаленные последствия непосредственно влияют не только основная патология новорожденного, но и множественная сопутствующая, а также их терапия.

3. 100% детей с ЭНМТ при рождении имеют перинатальные поражения головного мозга, из них тяжелые формы встречаются у 46% новорожденных. Они и определяют неблагоприятный неврологический исход в будущем.

4. Начиная с рождения проблемой у детей с ЭНМТ при рождении является ретинопатия новорожденного. Являясь

сопутствующей патологией, она в сочетании с перинатальным поражением нервной системы и бронхолегочными проблемами в 63% случаев влияет на инвалидность у данного контингента пациентов.

5. Применение препарата «Кортексин» в терапии перинатальных поражений головного мозга является эффективным у детей с ЭНМТ при рождении, что подтверждается высоким уровнем восстановления неврологического статуса у исследуемых детей: до 100% нормализации мышечного тонуса и двигательной активности, до 70–90% – физиологических рефлексов. Препарат может назначаться при наличии неонатальных судорог.

6. Препарат «Кортексин» обладает выраженным вазоактивным эффектом, что подтверждает исследование индексов резистентности сосудов в бассейне внутренней сонной артерии и скорости кровотока в вене Галена. На фоне применения препарата произошла стабилизация кровотока в вене Галена, нормализация индексов резистентности передней и средней мозговых артерий.

7. При применении препарата «Кортексин» у детей с ЭНМТ не было зарегистрировано побочных реакций, в связи с чем его можно считать безопасным для использования в лечении глубоко недоношенных детей.

Литература

1. Шишко, Г.А. Стабилизация младенческой смертности и снижение инвалидизации – стратегические направления работы неонатальной службы в обеспечении демографической безопасности / Г.А. Шишко, Ю.А. Устинович, М.В. Артюшевская, С.П. Горетая, А.В. Сапотницкий // - Управление здравоохранением и обеспечение демографической безопасности Республики Беларусь: материалы респ. научн.-практ. конф. (Минск, 28 июня 2007 г.) / редколл.: В.И. Жарко [и др.]. Минск: БелМАПО, 2007. – С.258-261.
2. Устинович, Ю.А. Прогностические критерии тяжести полиорганной дисфункции и развития бронхолегочной дисплазии и церебральных кровоизлияний у недоношенных детей / Ю.А. Устинович, И.С. Прудывус // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. - 2014.- № 5 (35).- С. 126-138.
3. Шанько, Г.Г. Клинические аспекты здоровья и болезни у новорожденных / Г.Г. Шанько, В.Ф. Шанько // Рецепт. – Минск. – 2008. – Спецвыпуск. – С. 359–361.

4. Шанько, Г.Г. Вопросы классификации и диагностики церебральных нарушений у новорожденных / Г.Г. Шанько, Е.А. Улезко // Материалы съезда неврологов и нейрохирургов Республики Беларусь, 15–16 января 2003. – Минск: ГУ РНМБ, 2003. – С. 188–190.
5. Пальчик, А.Б. Неврология недоношенных детей / А.Б.Пальчик, Л.А.Федорова, А.Е.Понятишин. // 2-е изд., доп. – М.: МЕДпресс-информ, 2011. – 352 с.
6. Федорова, Л. А. Неврологические исходы критических состояний раннего неонатального периода у недоношенных детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении. // Автореф. дисс. к.м.н. – СПб. – 2003. – 21 с.
7. Федорова, Л.А. Перинатальные повреждения головного мозга у детей с экстремально низкой массой тела при рождении / Л.А. Федорова, О. А. Власова // Материалы конференции «Перинатальная анестезиология и интенсивная терапия матери, плода и новорожденного», - Екатеринбург, 1999. – С. 381-383.
8. Володин, Н.Н. Современные подходы к комплексной терапии перинатальных поражений ЦНС у новорожденных / Н.Н. Володин, С.О. Рогаткин // Фарматека. 2004. № 1. С. 72-83.
9. Кулаков, В.И. Проблемы и перспективы выхаживания детей с экстремально низкой массой тела на современном этапе / В.И. Кулаков, А.Г. Антонов, Е.Н. Байбарина // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2006. - №4. - С. 8-11.
10. Hack, M. Neurodevelopment and predictors of outcomes of children with birth weights of less than 1000 grammes / M. Hack // Archive Pediatr. Adolesc. Med. - 2000. - Vol. 154. - P. 725 - 731.

The effectiveness of Cortexin in treatment of perinatal brain damage in extremely low body weight neonates

V.E. Potapova

Educational institution "Vitebsk State Order of People's Friendship Medical University"

Abstract

The purpose of our research was to study the morbidity of prematurely born children with extremely low body weight at the birth. We would like to develop optimal schemes of therapy of these patients under the control of neurosonography and Doppler velocimetry of cerebral blood flow. For the achievement of this aim we have examined and treated 38 prematurely born children. We have studied the risks of perinatal brain damage in these patients. We have established that 100% of newborns with birth weight less than 1000 grams have brain damage. Half of these children have the possibility of adverse neurological outcome. We have used "Cortexin" drug in these children. As a result of our research work we have concluded that "Cortexin" is an effective and safe drug for treatment of perinatal brain damage in prematurely born newborns with extremely low birth weight.

Key words: premature infant, neurosonography, neurologic state, cerebral blood flow Doppler velocimetry.